UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS HOTEL-DIEU

NO 78

ANNÉE 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

par

Bernard MÉRY

Né le 9 Décembre 1949 à Orléans (Loiret)

BIS(CHLORORMÉTHYL)ETHER ET CANCER

Président de Thèse

Professeur J. PROTEAU

Hôtel-Dieu de Paris

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS HOTEL-DIEU

ANNÉE 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

---

par

Bernard MÉRY

Né le 9 Décembre 1949 à Orléans (Loiret)

BIS(CHLORORMÉTHYL)ETHER ET CANCER

Président de Thèse

Professeur J. PROTEAU

Hôtel-Dieu de Paris

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents, qui m'ont aidé à mener à bien mes études.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548103_0026

A Catherine, mon épouse, qui m'a également secondé.

A Monsieur le Professeur Proteau de l'Hôtel-Dieu de Paris,
qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Cavigneaux.

Je remercie également Madame Gaumy, bibliothécaire à l'Institut d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail (15 rue de l'Ecole-de-Médecine, Paris 6e), ainsi que les personnels des services de documentation de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (30, rue Olivier-Noyer, Paris, 14e) et du Centre National pour la Recherche Scientifique (26, rue Boyer, Paris, 20e).

I. - INTRODUCTION

C'est Percival Pott, qui en 1775, décrivit les premiers cas de cancers professionnels (cancers du scrotum des ramoneurs causés par la suie), et les identifia comme tels.

Depuis, de nombreux composés organiques ou minéraux, utilisés dans l'industrie, ont fait la preuve de leur action cancérogène.

Connu et utilisé depuis longtemps, le bis(chlorométhyl)éther (BCME), parce qu'il fait partie du groupe des agents alkylants, est l'objet depuis quelques années, de nombreuses études en expérimentation animale, car on le soupçonne d'être cancérogène.

Plus récemment, sont parues les premières publications au sujet de cas humains de cancers pulmonaires imputables à l'inhalation chronique de vapeurs de BCME dans des locaux industriels.

II. - LE BIS(CHLOROMETHYL)ETHER (BCME)

PRESENTATION (9) (19)

Synonymes :

Bis(chlorométhyl)éther ; chlorométhyl éther (ne pas confondre avec le chlorodiméthyl éther) ; dichlorométhyl éther ; dichlorodiméthyl éther symétrique ; dichlorométhyl éther symétrique ; diméthyl.1.1'dichloro-éther.

1) Historique :

C'est au siècle dernier, que les éthers halogénés furent synthétisés pour la première fois.

La réaction d'addition d'un atome de chlore sur un carbone en position alpha (ainsi l'halogène est porté par le carbone lié à l'oxygène de la fonction éther) fut d'abord étudiée par Malagutti en 1839, puis par Regnault en 1840, qui, le premier, isola le bis(chlorométhyl)éther, obtenu à partir du diméthyl-éther.

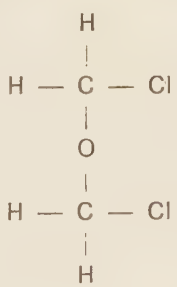
2) Propriétés physiques :

Le BCME est un liquide incolore, à odeur suffocante.

Il est soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène, instable (ou décomposé) dans l'eau.

Son point d'ébullition est 105 °C (à la pression d'une atmosphère), il se solidifie à — 41,5 °C ; sa densité est 1,31 à 20 °C.

Sa formule : $C_2H_4Cl_2O$, développée :



Poids moléculaire : 115.

3) Préparations :

On a décrit de nombreuses méthodes à températures variées et avec divers catalyseurs

Citons : l'addition d'atomes de chlore sur le diméthyl-éther ou le méthanol ; la mise en présence d'acide chlorhydrique et de formaldèhyde ; l'action de l'acide chlorosulfonique sur la paraformaldéhyde.

4) Propriétés chimiques :

Comme tous les éthers halogènés en alpha, il se distingue par une grande réactivité, due à la présence de deux atomes électronégatifs (oxygène et chlore) liés au même carbone ; cette structure rend facile le déplacement des atomes liés à ce carbone.

La réaction typique, d'application industrielle, est l'addition catalytique par déplacement de l'halogène du carbone alpha (le chlore plutôt que l'oxygène). Elle peut se faire, par exemple, avec les alcènes, le vinylacétylène, les oléfines (hydrocarbures insaturés), diverses bases, les alcools (donne alors un acétal), etc.

Enfin, le BCME est instable dans l'air humide, à température ambiante, il s'hydrolyse en acide chlorhydrique et aldéhyde formique :

$$C_2H_4Cl_2O + H_2O \rightarrow 2HCl + 2\,HCHO$$

Récemment, on a montré que, à des concentrations de 10 et 100 ppm, le BCME est stable dans l'air pendant au moins 18 heures, avec une humidité relative de 70 %.

Environ 70 % du BCME est hydrolysé en eau lourde (D_2O) en 2 minutes, et 80 % au bout de 18 heures ; ce qui suggère l'existence d'un équilibre entre le BCME et ses produits d'hydrolyse (9).

5) Utilisations industrielles :

Le BCME est utilisé :

— comme intermédiaire dans les synthèses organiques (fabrication des acétals, chlorométhylation de divers composés, en particulier aromatiques),

— pour la production de polymères (comme solvant dans les réactions de polymérisation),

— pour le traitement des textiles (au cours de la synthèse d'apprêt et de substances imperméabilisantes),

— pour la fabrication d'insecticides,

— pour la synthèse de colorants,

— dans la préparation des résines échangeuses d'ions ; ici, la source principale d'exposition humaine réside dans l'utilisation de solutions de chlorométhylation (méthanol, formaldéhyde et acide chlorhydrique) ; des résines de polystyrène sont d'abord chlorométhylées, puis traitées avec une amine tertiaire ou une polyamine. Cette utilisation est actuellement la plus répandue, puisqu'on produit de telles résines aux U.S.A., au Japon, en U.R.S.S., et dans la plupart des pays de la C.E.E., en particulier Allemagne, Grande-Bretagne et France (1).

III. - EXPERIMENTATION ANIMALE

A. — Toxicité aiguë.

a) D.L. 50 (Dose Léthale 50) :

— pour le rat, par voie orale, en solution huileuse, pour une période de surveillance de 14 jours, elle est de 400 mm^3/kg environ (20) ;

— pour la souris :

- par voie intra-péritonéale, en solution huileuse, elle est de 6,4 mm^3/kg (20),
- en inhalation, pour une exposition unique d'une durée de 6 heures, la concentration en BCME de l'atmosphère respirée est de 0,025 mg/l (ou 5,3 ppm), ou plus exactement comprise entre 0,0175 mg/l (ou 3,7 ppm) et 0,036 mg/l (ou 7,6 ppm), ceci dans 95 % des cas (12).

b) L'inhalation à la température de 20 °C, d'une atmosphère saturée en vapeurs de BCME cause en 3 minutes la mort de 12 rats sur 12. On observa chez ces animaux, des brûlures des muqueuses et l'opacification de la cornée ; une narcose et une polypnée précédèrent la mort, due à un œdème pulmonaire (20).

c) L'application pendant 15 minutes, d'une solution concentrée de BCME sur la peau rasée du dos de jeunes lapins entraîne la nécrose des tissus intéressés.

Après un contact de 20 heures, les tissus sont noirs et profondément nécrosés.

Une instillation de BCME sur la conjonctive d'un œil de lapin cause des brûlures conjonctivales et une opacification de la cornée (20).

d) Conclusion :

A concentration élevée, en inhalation ou par contact, le BCME sous forme de vapeurs ou sous forme liquide, semble très dangereux par son action corrosive pour la peau et les muqueuses, en particulier au niveau du tractus respiratoire et de l'œil.

B. — Toxicité au long cours.

Les premiers travaux furent ceux de Van Duuren et de ses collaborateurs, aux U.S.A., en 1968 (22). Leur étude et celles qui suivirent tendent à démontrer l'action cancérogène du BCME.

a) Applications cutanées répétées chez la souris (22) (23) :

Dans cette étude très rigoureuse, l'identification du produit utilisé a été faite, et son degré de pureté déterminé, par spectroscopie nucléaire magnétique de résonance. On utilise une solution de BCME à 2 % dans du benzène, avec laquelle on pratique des applications quotidiennes de 0,1 ml chacune, ce pendant 325 jours.

Sur une série de 20 souris ainsi traitées, on a observé 13 cas de papillome, dont 12 évoluèrent en cancer épidermoïde (sur les 325 jours).

L'application d'un inducteur comme le benzo(a)pyrène (une seule fois), suivie d'applications répétées de BCME entraîne une diminution du temps de latence d'apparition des tumeurs bénignes et malignes, sans en changer la nature et la fréquence. Dans ce groupe, il y eut 13 papillomes dont 12 évoluèrent vers la malignité (sur 20 sujets traités). Donc, il n'y a pas de modification de l'action cancérogène de ce produit après une seule application de benzo(a)pyrène.

b) Injections sous-cutanées chez le rat (22) (23) :

Le protocole consiste en l'injection hebdomadaire à 20 rats, de 3 mg de BCME en solution huileuse ; après 114 jours, on dut abaisser à 1 mg la quantité injectée, et à 3 fois par mois la fréquence des injections, à cause de l'action corrosive du produit au point d'injection ; après 300 jours, on arrêta l'expérience à cause du mauvais état des animaux. Parmi les masses palpées aux lieux des injections, il y avait 5 fibrosarcomes et 2 fibromes.

L'auteur (22) conclut des expériences relatées ci-dessus a) et b), que le pouvoir cancérogène du BCME est important, d'ailleurs plus important que celui d'autres agents alkylants, bêta-propiolactone et époxides étudiés dans le même laboratoire.

c) Injection sous-cutanée chez la souris nouvelle-née (6) :

Une injection unique est pratiquée à la dose maximum tolérable de 12,5 µl/kg, à partir d'un échantillon industriel de BCME, en solution dans de l'huile d'arachide.

Les souris témoins reçurent 0,05 ml d'huile seule ; les animaux témoins positifs (groupe permettant de montrer que tous les sujets sont susceptibles de contracter un cancer) reçurent la dose élevée de 1 500 mg/kg d'uréthane (substance dont le pouvoir cancérogène est certain).

La fréquence de l'adénome pulmonaire fut (les animaux ayant été tous sacrifiés au bout de 6 mois) :

- pour les témoins (huile seule) : 14 % ;
- pour les témoins positifs (uréthane) : 100 % ;
- après injection de BCME : 45 %, valeur significative, par rapport aux valeurs de contrôle.

L'augmentation significative de la fréquence des adénomes pulmonaires observée ici, confirme les observations de Van Duuren a) et b). De plus, ces données démontrent le très grand pouvoir cancérogène de cette substance ; en effet, les tumeurs pulmonaires étaient induites par une dose unique et peu élevée, et la période d'induction était de 6 mois seulement.

d) Inhalation répétée de vapeurs de BCME (11) (12) :

Le but poursuivi est de se rapprocher dans le cadre de l'expérimentation animale, des conditions industrielles d'exposition ; d'où l'intérêt considérable de ces études pour nous.

Leong, Macfarland et Reese, aux U.S.A. (12), ont étudié les effets sur la souris d'expositions d'une durée de 6 heures par jour, à raison de 5 jours par semaine, pendant un total de 21 à 28 semaines, à des vapeurs de BCME à la concentration de 0,005 mg/l (1 ppm), dans une chambre à atmosphère contrôlée (durée de l'expérience : 82 jours).

Les témoins respirent l'air de la pièce (durant 130 jours). Les résultats furent, quant à la fréquence des tumeurs pulmonaires : 26 sujets exposés atteints sur 47 (soit 55 %) contre 20 sur 49 (soit 41 %) chez les témoins. Le nombre de tumeurs par animal porteur de tumeurs était de 5,2 après BCME contre 2,2 chez les témoins. Le nombre de tumeurs par animal par groupe de traitement était respectivement de 2,89 et 0,87.

Conclusion : cette augmentation de fréquence des cancers pulmonaires est significative.

Presque en même temps, Laskin et ses collaborateurs publiaient une étude similaire (11).

Il s'agissait de l'exposition de 30 rats, 6 heures par jour, 5 jours par semaine à une atmosphère contenant 0,1 ppm de BCME. 30 rats sur 30 étaient morts au bout de 659 jours d'expérience.

19 sur 30 ont été complètement examinés ; parmi ceux-ci, on a trouvé 5 cas de cancer épidermoïde du poumon et 5 cas d'épithélioma des cellules sensitives olfactives ; l'un des rats avait les deux types de tumeurs.

De telles proportions sont significatives, et démontrent le pouvoir cancérogène du BCME.

e) Conclusion :

Ces observations prouvent qu'il fallait être vigilant, en ce qui concerne les personnes exposées de manière répétée au BCME dans l'industrie, et en particulier surveiller les affections du tractus respiratoire, d'autant plus que l'absence de propriétés irritantes aux doses nocives en fait un danger insidieux (pour la souris ou le rat, il n'est pas irritant pour une concentration aussi élevée que 10 ppm, alors que la concentration dangereuse tumorigène se situe aux environs de 0,1 à 1 ppm) (12).

Addendum :

Le chlorodiméthyl-éther (CMME) est l'analogue à une seule fonction du BCME ; c'est un liquide incolore, volatile, qui bout à 59 °C, sa densité est 1,06 ; sa formule : CH_3CH_2ClO ; P.M. : 80,5.

S'il n'est pas cancérogène en applications répétées pour la peau de souris (22), et n'entraîne pas après l'injection sous-cutanée unique de 125 µl chez la souris nouvelle-née, d'augmentation de fréquence de l'adénome pulmonaire (6), il provoque en inhalation un accroissement de fréquence des tumeurs pulmonaires chez la souris, moindre qu'avec le BCME, et pour une concentration et une durée d'exposition supérieures, respectivement 2 ppm contre 1 ppm et 101 jours contre 82 (12).

Mais ces données sont difficiles à interpréter, car le CMME est toujours « contaminé » par une proportion notable de BCME, auquel on pourrait bien attribuer l'action cancérogène appartenant apparemment au CMME.

IV. - LE BCME EN PATHOLOGIE HUMAINE

A. — Toxicité aiguë.

1) Historique (19) :

Les chimistes avaient constaté depuis longtemps que le BCME était irritant pour les yeux, mais ne le considéraient ni comme lacrymogène, ni comme vésicant.

Il fut fabriqué en Allemagne, pendant la première guerre mondiale, et utilisé comme gaz de combat, d'ailleurs fort peu, car il se révéla insuffisamment « efficace ».

2) Un accident mortel (20) :

Une fausse manœuvre dans la manipulation d'une solution de BCME dans du chlorure de méthylène (apport massif et brutal de chlorure d'aluminium), entraîna une réaction violente avec jaillissement de produit, qui se répandit en grande quantité sur l'ouvrier, qui, bien qu'équipé d'une cagoule, d'un tablier et de gants de caoutchouc, et vite secouru (douché immédiatement et transporté à l'hôpital), fut grièvement brûlé au niveau des conjonctives oculaires, de la cornée et de la peau ayant été en contact avec le BCME. L'évolution fut gravissime : développement de brûlures cutanées du deuxième et troisième degré, atrophie optique, et pneumopathie aiguë bilatérale rebelle à toute thérapeutique, qui se transforma en fibrose et causa la mort.

3) On a aussi relaté le cas de sujets exposés accidentellement à des vapeurs de BCME.

Lors du contact lui-même, il n'avait été ressenti aucune irritation notable, c'est seulement quelques heures plus tard (4 heures) qu'était apparue une kératite ponctuée avec iritis secondaire (3).

B. — BCME et cancer pulmonaire.

1) Introduction :

Bien que la cigarette soit le facteur étiologique principal des cancers bronchiques dans la population générale (le rôle de la pollution atmosphérique en certains lieux et en certaines circonstances, semble également non négligeable), certains groupes professionnels ont un risque accru de les contracter ; ce sont les mineurs d'uranium, les ouvriers travaillant au raffinage du nickel, les travailleurs exposés à l'amiante et au chrome ; mais cette liste n'est pas limitative, de nombreux autres composés organiques et minéraux ont été suspectés. Parmi les composés organiques suspects, nous retiendrons : le phosgène, le gaz moutarde, les hydrocarbures chlorés et l'aldéhyde formique, qui ont certains rapports avec le BCME.

Les observations suivantes tendent à montrer qu'il existe une autre cause industrielle d'augmentation du risque.

2) Première publication :

C'est aux U.S.A., en 1972, que furent publiées les observations des premiers cas humains de cancer bronchique imputable à l'inhalation chronique de vapeurs de BCME (8).

Sur 100 travailleurs ayant été en contact avec ce produit, il y eut, de 1964 à 1971, 6 cas de cancer bronchique, dont 4 chez des sujets assez jeunes (entre 32 et 48 ans), les 2 autres ayant la soixantaine.

On avait commencé à produire cette substance à l'usine en 1957 ; le premier cas mortel est apparu 7 ans plus tard. La durée d'exposition des travailleurs atteints fut de 2 à 7 ans.

On doit noter le cas assez remarquable d'un travailleur de 32 ans, atteint après seulement 2 ans d'exposition. Mais il est regrettable qu'on ne sache pas si ces sujets étaient fumeurs ou non.

Se fondant sur ces observations, aux U.S.A., la « Commission of Treshold Limit Values », de l'ACGIH, décida de placer le BCME sur la liste de 1972 des produits cancérogènes pour l'homme.

3) En 1973, 3 publications : une allemande, une américaine et une japonaise.

a) Alertés par les précédents articles concernant le pouvoir cancérogène du BCME, Thiess, Hey et Zeller (20) se livrèrent à une étude épidèmiologique rétrospective chez les travailleurs de la B.A.S.F. (Badischen Anilin und Soda Fabrik), de Ludwighafen, en Allemagne de l'Ouest, qui fabriquaient ou utilisaient le BCME.

Ils recensèrent 8 cas de cancer pulmonaire :

— 6 dans le service de recherche, sur 18 travailleurs ayant été exposés, c'est là une élévation significative et non fortuite de la fréquence de cette affection, alors que les employés des autres services de recherche n'étaient aucunement atteints ;

— 2, dans le service de fabrication, sur 50 sujets exposés ; ici encore, le rapport sujets atteints sur sujets indemnes montre une élévation sensible par rapport à la normale.

Alors que dans le service de recherche, on ne puisse affirmer que les mesures de sécurité aient été toujours strictement appliquées, surtout de 1956 à 1962, la fabrication s'est toujours effectuée en vase clos avec un dispositif d'aspiration et, de plus, le port obligatoire d'un

masque alimenté en air pur, si bien qu'on cherche à déterminer dans quelle mesure les deux derniers cas (service de fabrication) sont bien en rapport avec le BCME ; d'ailleurs, seuls les 6 autres cas furent présentés aux associations professionnelles comme ayant vraisemblablement une origine professionnelle.

Discussion (voir tableau 1) :

Deux des travailleurs sur les 8 moururent jeunes : 31 et 42 ans, les autres entre 52 et 65 ans.

Tous sauf 2 étaient de grands fumeurs ; on pourrait donc opposer à l'hypothèse de la nature professionnelle de l'origine de ces cancers, ces antécédants de tabagisme chez 6 des sujets.

De même, tous ces travailleurs ont pu être en contact avec de nombreuses autres substances (composés nitrés et formiques, phénol, substitués du benzène).

Il est également important de constater que chez 5 de ces malades, il s'agit d'un cancer à petites cellules, alors que l'on considère généralement le cancer épidermoïde comme le type des cancers d'irritation causés au poumon par des agents exogènes.

De plus, la statistique des cancers bronchiques, portant sur les dix dernières années, montre que des individus de plus en plus jeunes sont atteints ; ainsi les sujets de 31 et 42 ans ne sont aucunement des cas particuliers.

Tableau 1

N°	Durée d'exposition (en années)	Latence entre 1re exposition et début de l'affection mortelle (en années)	Age de la mort	Fumeur
1	6	8	59	+
2	6	10	53	+
3	8 (fabric.)	8	31	++
4	9 (fabric.)	9	52	?
5	6	15	65	-
6	6	16	42	Ø
7	6	16	58	+
8	6	16	60	+

Conclusion :

Les auteurs, se fondant sur leurs propres observations et tenant compte des expériences accomplies sur l'animal, pensent que l'origine professionnelle de ces cancers est très probable.

b) Dans une entreprise américaine d'industrie chimique (7), employant environ 2 000 personnes, des examens radiologiques thoraciques systématiques périodiques sont pratiqués depuis de nombreuses années. En 1969, la direction est informée qu'un nombre apparemment excessif de travailleurs d'un secteur de l'usine, étaient suspectés d'avoir un cancer pulmonaire, aussi ordonna-t-elle une enquête.

125 employés furent à partir de cette date surveillés, et ceci pendant 5 ans, au moyen de radiographies thoraciques de 70 mm, et de questionnaires concernant l'âge, les habitudes (en particulier le tabagisme) et les signes fonctionnels respiratoires. Sur les 111 personnes effectivement surveillées pendant les 5 ans (14 quittèrent l'entreprise en cours d'enquête), on enregistra 4 cas de cancer pulmonaire. 88 sur 111 avaient un âge compris entre 35 et 54 ans ; 4 cas de cancer survenant dans un tel groupe donnent une fréquence de 4,54 % pour 5 ans. Pour bien estimer le nombre de cas attendus dans un groupe semblable, il faut tenir compte de son âge moyen assez peu élevé. Une étude faite dans la population générale sur 2 807 hommes de 45 à 54 ans, mit en évidence 16 cas de cancer du poumon, soit 0,57 % pour une année d'observation (appelons-la étude « témoin »). Les habitudes de tabagisme sont sensiblement identiques dans les deux populations (« usine », « témoin »), respectivement 78 et 74 % de fumeurs, avec 24 et 20 % fumant un ou plus d'un paquet par jour. L'âge légèrement supérieur des sujets du groupe « témoin » fait que 0,57 % est une surestimation du nombre attendu, mais si nous l'acceptons comme la meilleure estimation possible, la fréquence sur 5 ans est encore 8 fois plus élevée chez les ouvriers que dans la population générale, différence hautement significative à une probabilité de 0,0017 (1,7 chance sur 1 000).

On fit une enquête sur le travail de plusieurs de ces sujets, alors qu'ils se trouvaient dans la zone suspecte, et l'on conclut que le seul commun dénominateur était l'exposition au chlorodiméthyl-éther (CMME).

Un cas particulièrement remarquable est celui d'un chimiste de 44 ans, exposé depuis 12 ans, et hospitalisé en 1971, pour toux et hémoptysie ; comme tous ses collègues déjà atteints de cancer, il avait travaillé comme opérateur dans le bâtiment où étaient mélangés formol, méthanol et acide chlorhydrique dans deux cuves de 3 800 litres pour produire le CMME. Les couvercles de ces cuves devaient être souvent soulevés, et des fumées étaient alors visibles. Le CMME « commercial » ainsi fabriqué contient 1 à 7 % de BCME. Rappelons que le CMME, corps de formule et de propriétés très proches du BCME, s'est révélé, en expérimentation animale, pratiquement dépourvu de pouvoir cancérogène, pour certains (6) (22), d'autres considèrent qu'il en possède, mais nettement moins que le BCME que ces auteurs ont étudié simultanément (12) (voir Addendum du III)

Pour les caractéristiques de l'ensemble des cas, se reporter au tableau 2.

Les sujets atteints sont relativement jeunes (la quarantaine ou la cinquantaine au moment du diagnostic), mais les hommes exposés appartiennent principalement à cette branche d'âge. 3 sur 14 sont non fumeurs.

Tous sauf un des 13 dont on a la confirmation histologique, sont des cancers à petites cellules : fréquence inhabituelle. Les auteurs concluent que l'augmentation du risque chez ces travailleurs est due à un facteur professionnel : l'inhalation sur une longue période, d'une quantité inconnue de CMME et de BCME.

Tableau 2

N°	Tabac	Durée d'exposition (en années)	Type histologique	Age de la mort
1	0	7	?	37
2	1p./j./20	8	Petites cellules	33
3	1p./j./20	8	Petites cellules	39
4	1p./j./20	10	Petites cellules	48
5	1p./j./21	4	Petites cellules	53
6	1p./j./20	3	Petites cellules	48
7	1p. j 20	14	Petites cellules	43
8	2p./j/20	10	Petites cellules	53
9	1p./j./33	5	Petites cellules	49
10	1p./j./30	1	Epidermoïde	52
11	1p./j/40	12	Petites cellules	55
12	pipe	12	Petites cellules	45
13	0	14	Petites cellules	37
14	0	12	Petites cellules	45

Légende :

Exemple : 1p./j/20 signifie la consommation d'un paquet de cigarettes par jour, pendant 20 ans.

c) Au Japon, de 1964 à 1970 (16), trois cas de cancer bronchique furent enregistrés chez des ouvriers ayant travaillé dans le même local à la synthèse de colorants, sur un total de 10 à 34 personnes exposées de 1955 à 1970.

Trois cas semblables en 16 ans, dans une telle population, est considéré comme représentant un très haut risque, comparé à la fréquence du cancer du poumon dans la population générale ; d'où la suspicion d'une origine professionnelle. Toutes les personnes qui avaient travaillé dans cette partie de l'usine furent recherchées, et deux nouveaux cas ainsi découverts.

Parmi toutes les substances utilisées pour la synthèse des colorants, le BCME était celle qui était le plus potentiellement capable de provoquer ces cancers.

5 cas ont donc été découverts chez des personnes exposées au BCME, alors qu'il n'y en eut aucun parmi les employés exposés à d'autres produits, à l'exception du BCME.

En 16 ans, sur un total de 32 personnes exposées, 5 cas de cancer du poumon, alors que le nombre de cas attendus (en fonction de la fréquence de cette affection dans la population générale) était de 0,024 ; il y a une chance sur 1 000 pour que les cas décrits soient fortuits.

Conclusion :

Le risque de cancer pulmonaire par exposition répétée et prolongée au BMCE est très élevé.

Tableau 3

Ce tableau concerne les cas évoqués dans IV 3) c) (16)

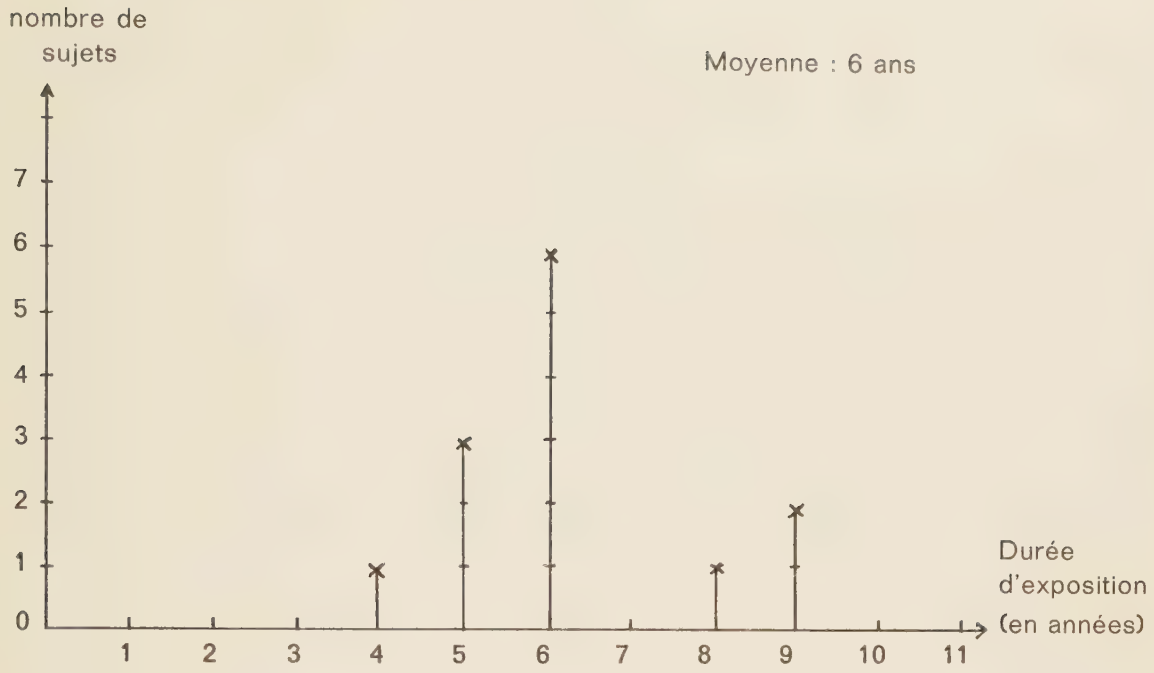
N°	Durée d'exposition (en années)	Latence entre la 1ere exposition et la mort (en années)	Age de la mort	Fumeur
1	4	9	47	⌐
2	5	12	37	+
3	9	14	41	+
4	5	8	38	⌐+
5	5	14	45	+

4) Conclusion :

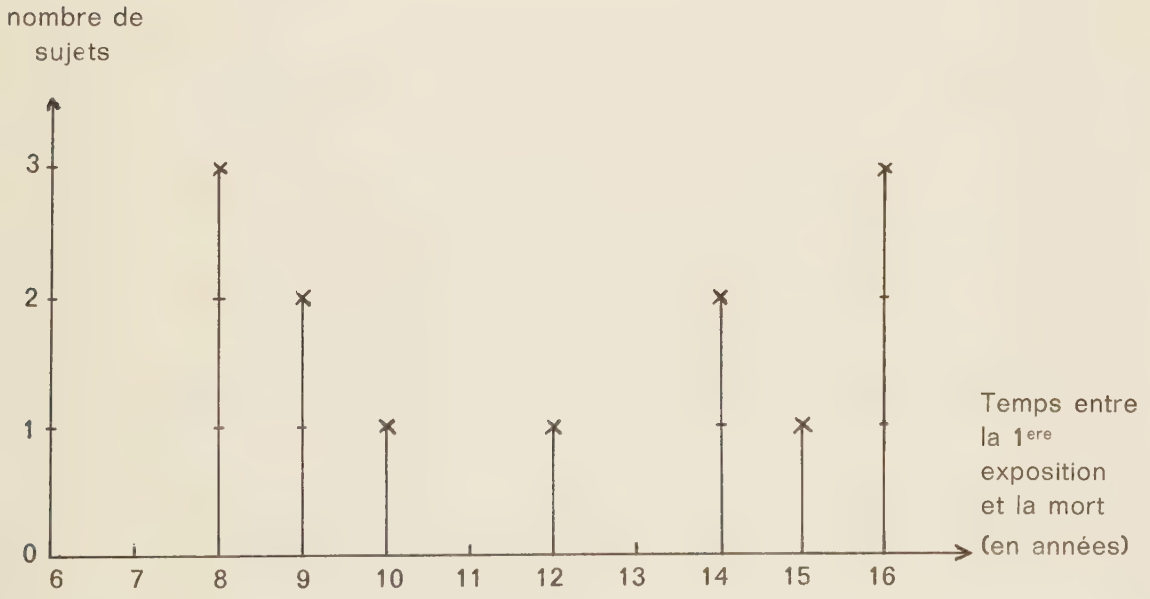
De l'ensemble de ces observations, on peut déduire que le sujet atteint type l'est après une durée moyenne d'exposition de 7 ans (de 1 à 14), c'est un fumeur (81 % des cas), il est porteur d'un cancer à petites cellules (66 % des cas), il meurt vers l'âge de 46 ans (de 31 à 65), après qu'une période d'une durée moyenne de 12 ans entre la première exposition et la mort se soit écoulée (de 8 à 16 ans) (sur 27 cas).

De plus, voir courbes et diagrammes de répartition statistique, composés à partir des observations IV 3) a) et c), où le BCME est seul en cause (pages suivantes). (sur 13 cas).

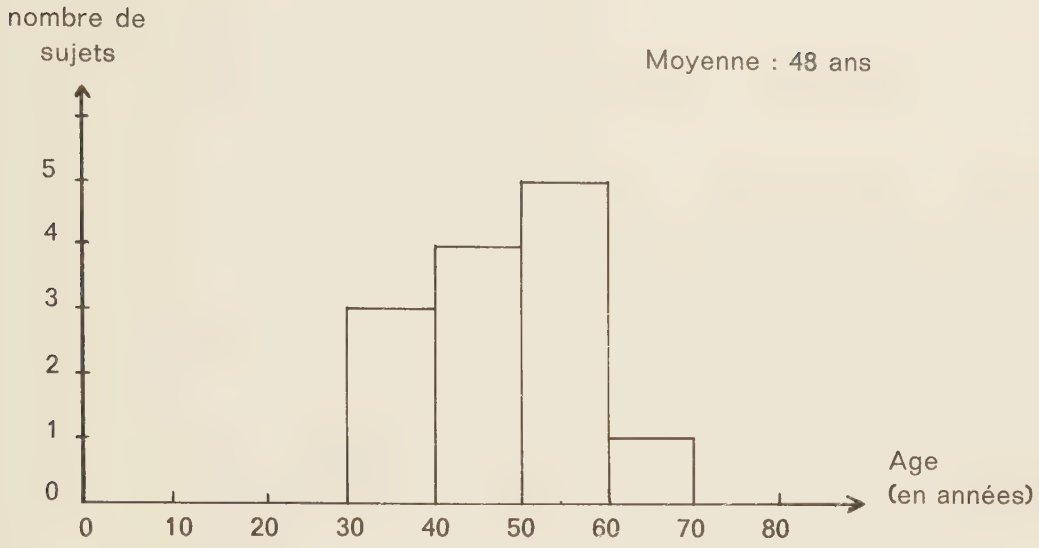
Durée d'exposition :



Période séparant la première exposition de la mort :



Pyramide des âges de la mort (par décennies)



V. - HYPOTHESES PATHOGENIQUES

A. — Les agents alkylants.

1) Définitions (2) (13) (14) :

Un agent alkylant (ou alcoylant) est une substance chimique possédant une ou plusieurs chaînes de la série alcoyle « très réactive », avides de se combiner avec certains groupements des protéines, en particulier des nucléoprotéines, dont elles entraînent la dénaturation. Beaucoup d'entre eux sont utilisés en chimiothérapie antitumorale.

Qu'est-ce qu'un radical alkyl (ou alcoyle) ?

Il s'agit de tout radical univalent obtenu par élimination de l'hydroxyle d'un alcool. Il peut être considéré comme provenant de l'enlèvement d'un atome d'hydrogène dans la molécule d'un hydrocarbure.

L'alcoylation (ou alkylation) est l'opération chimique consistant à substituer un radical alcoyle à un atome d'hydrogène d'une fonction acide, amine, stérol, alcool, etc.

On peut représenter schématiquement l'alkylation comme la transformation :

$$H\text{-}X \rightarrow R\text{-}X$$

où H représente un atome d'hydrogène, X le corps subissant l'alkylation, R le radical alcoyle ; la source du groupe alkyl R peut être un simple agent alkylant R Y (comme par exemple, certains composés cycliques $C\!\!<\!\!\!>\!\!C$, ou composés insaturés C = C).

Les alkylations d'intérêt biologique comprennent toutes l'attachement du groupe alkyl à X, par un atome d'oxygène, d'azote, ou de soufre.

Partant d'un agent alkylant R-Y, où Y est un groupe stable, comme un anion Y^-, on reconnaît deux mécanismes d'alkylation :

— Le premier est appelé, substitution nucléophile de premier ordre (SN1) et comprend deux phases :

- d'abord, l'ionisation de la liaison R-Y, grâce à un solvant, qui solubilise et stabilise les ions produits ;
- puis, une réaction rapide et non discriminative de l'ion R^+ avec une molécule soluble (solvant) ou un nouvel anion X^-.

Schématiquement :

$$R\text{-}Y \xrightarrow{\text{lent}} R^+_{\text{solv.}} + Y^-_{\text{solv.}}$$

$$R^+ + X^- \xrightarrow{\text{rapide}} RX$$

$$(\text{ou } R^+ + HX \rightarrow RX + H^+)$$

— Le second est appelé, substitution nucléophile de second ordre (SN2), cette fois les deux phases sont simultanées :

$$X^- + R\text{-}Y \xrightarrow{\text{lent}} X\text{-}R + Y^-$$

De la stabilité de Y dépend la facilité avec laquelle se produit cette réaction ; cette facilité est aussi fonction de R (plus précisément de la longueur de la chaîne carbonée et de la configuration moléculaire).

SN2 est modifiée, si R contient un groupe Z voisin, qui peut participer au phénomène de déplacement des atomes, surtout si Z est lui-même un groupe nucléophile (RS ou R_2N), il y a alors formation d'un intermédiaire cyclique.

2) Mécanisme d'action (14) (18) :

Les agents alkylants réagissent avec les protéines par les groupes carboxyl (acide aspartique, acide glutamique), par les groupes sulfhydryl (cystéine), par l'histidine, par les groupes alpha-amino-acides terminaux ; avec les acides nucléiques, par les groupes aryl-phosphoryl primaires et secondaires et les groupes amines de type aromatique (hydroxyl-aromatiques : guanine, aromatiques aminés : adénine et cytosine).

La configuration de la molécule à laquelle est liée la fonction alkylante, a une influence considérable sur le degré de carcinogénéité de la molécule dans son ensemble, cette qualité restant elle-même seulement due à la présence du groupe alkylant.

Il n'est pas prouvé que les seuls agents alkylants bifonctionnels (comme le BCME) soient concérogènes, parce qu'ils peuvent former des anneaux à l'intérieur des molécules d'un même acide nucléique ou d'une protéine, et ainsi affecter leur activité, en effet, de nombreux composés à une seule fonction sont indubitablement cancérogènes.

Les agents alkylants les plus actifs sont ceux qui sont les plus stables, et qui agissent en mimant la structure d'un substrat cellulaire (par exemple, la moutarde benzimidazolée a une structure purine-like). Par contre, d'autres ne deviennent dangereux qu'après modification par transport membranaire. Car l'activité est avant tout fonction de la configuration de la molécule, qui doit s'adapter facilement à son récepteur.

Toutes ces données semblent servir la théorie mutagène de la carcinogènèse.

B. — Cas du BCME (23 (24).

Son action alkylante est due à ces propriétés nucléophiles (deux groupes nucléophiles, cf. propriétés chimiques).

L'atome de chlore est sur le carbone en position alpha, par rapport à l'oxygène de l'éther : cette configuration structurale le rend hautement réactif (en particulier en addition) ; c'est un agent alkylant à deux fonctions :

—CH_2^+ est le radical alkyl.

Il y a analogie entre le pouvoir cancérogène des époxides à double fonction et du BCME, et le peu de pouvoir des époxides à une fonction et du CMME (monochlorodiméthyl-éther).

Y a-t-il formation de composés cycliques ? On l'ignore.

Il est surprenant que CMME et BCME soient biologiquement actifs, vu leur très rapide hydrolyse ; cela suggère que les réactions critiques en cancérogenèse se produisent très rapidement avec de tels composés.

Quant au mécanisme d'action, il reste assez mystérieux, dans l'état actuel de nos connaissances. Diverses méthodes ont été utilisées pour le découvrir :

— Action sur le DNA :

On détermine l'effet du BCME, du CMME, d'un mélange formaldéhyde-acide chlorhydrique sur l'absorption U.V. et le Tm de l'ADN ; le contrôle positif est effectué grâce à la bêta-propiolactone, dont on connaît depuis longtemps l'action. 1 à 5 mEq du composé sont ajoutés à température ambiante à 5 ml de solution contenant 0,5 mg d'ADN de sperme de saumon, avec phosphate et citrate, à ph 7. On ajuste la concentration de l'ADN à environ 0,50 de densité optique, à la longueur d'onde de 260 mμ.

Voici les résultats :

Composé ajouté	ph	λmax	Tm
Néant	7	258	68
BCME	3,8	259	68
CMME	5,6	259	66
HCOH + HCl	4	259	69
Bêta-propiolactone	5,9	259	43

Avec un agent alkylant cancérogène comme la bêta-propriolactone, on note la diminution escomptée de Tm, mais rien de semblable avec les éthers chlorés. A cause de sa très rapide hydrolyse, on ne s'attendait pas à ce que le CMME modifie sensiblement Tm. On pensait que le BCME aurait une action, parce qu'il doit y avoir un équilibre entre lui et ses produits d'hydrolyse, en solution aqueuse, il s'avère qu'il n'en est rien.

— Détermination des densités « flottantes » de l'ADN, traité par les éthers chlorés ; elles sont déterminées dans une centrifugeuse avec un système optique U.V.

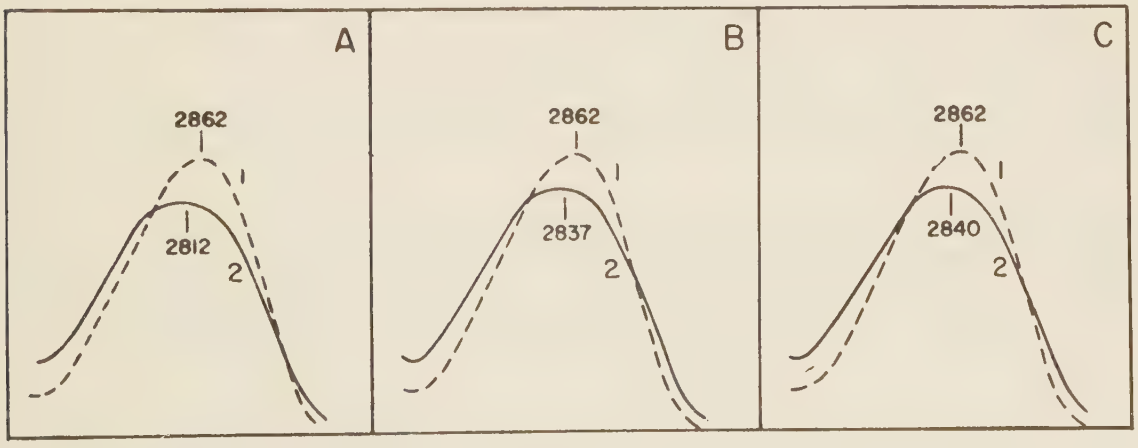
Résultats :

Composé ajouté	ph	Densité
Néant	7,1	1,705
Formaldéhyde	7,1	1,704
HCHO + HCl	4	1,691
BCME	3,8	1,701
CMME	3,6	1,691

La densité n'est pas affectée sensiblement ; la faible modification enregistrée est due à l'acide chlorhydrique produit par l'hydrolyse des composés.

— Effets des éthers chlorés sur la pseudo-uridine :

CMME, BCME et formaldéhyde (5 µl de chacun) sont mis en présence de 0,5 mg de pseudo-uridine, en solution dans 25 ml de phosphate à ph 7. Le spectre d'absorption U.V. résultant est comparé au spectre de la pseudo-uridine seule.



En ordonnée : densité optique ; en abscisse : les longueurs d'onde en Angström.

A : formaldéhyde ; B. CMME ; C : BCME ; courbes 1 : pseudo-uridine seule ; courbes 2 : pseudo-uridine après réaction.

En solution aqueuse, CMME et BCME provoquent des modifications dans le spectre d'absorption U.V. de la pseudo-uridine, similaires à celles observées avec le formaldéhyde.

Le formaldéhyde obtenu lors de l'hydrolyse de ces composés réagit de manière réversible avec les bases puriques et pyrimidiques et les nucléosides, comme le montre, par exemple, les modifications du spectre d'absorption U.V. de la pseudo-uridine. Avec les autres purines, on observe aussi des modifications spectroscopiques, mais moins marquées qu'avec la pseudo-uridine. On n'a jamais encore pu isoler de composés résultant de la réaction d'une purine, guanine ou adénine, avec le BCME ou le CMME, malgré l'emploi de méthodes particulièrement rigoureuses. Mais les méthodes qu'on vient de voir, ne sont pas les plus sensibles pour détecter des modifications ou réactions de l'ADN ; on pourrait, par exemple, utiliser des éthers chlorés marqués par des traceurs isotopiques. Néanmoins, des agents alkylants à action directe, comme les bêta-propiolactones, ont des effets sur les acides nucléiques, que l'on a découverts en employant les méthodes ci-dessus.

On peut donc penser que l'action cancérogène du BCME n'est pas en rapport avec des réactions avec les acides nucléiques, mais que le stade critique dans le mécanisme de la carcinogénèse est situé ailleurs.

Aussi, on envisage d'utiliser des méthodes plus sensibles, pour explorer les effets des éthers chlorés sur l'ADN et les autres composants cellulaires.

C. — Rôle de facteurs associés.

1) Le formaldéhyde.

On a vu que le BCME se décomposait, en milieu aqueux, en acide chlorhydrique et en formaldéhyde.

Van Duuren affirmait que cette substance n'était pas cancérogène, bien qu'il existât des réactions réversibles entre aldéhyde formique et nucléosides puriques et pyrimidiques (24).

Or, de récentes études (15) ont montré que cette substance est peut-être cancérogène.

Il s'agit d'un procédé, qui consiste à tester l'activité oncogène par le pouvoir d'altérer l'ADN. On utilise à cette fin, des cellules ne possédant pas d'ADN polymérase, ici une souche mutante d'Eschérichia Coli.

Sur les cultures, on observe avec le formaldéhyde une zone d'inhibition différente chez les souches de parents et de mutants, propriété qu'ont des agents cancérogènes reconnus. Mais l'aldéhyde formique a été et est encore très largement employé dans l'industrie, et il n'a pas encore été découvert de cas humain de cancer qu'on puisse lui imputer.

2) Le tabac.

Chez la souris (22), l'application sur la peau de benzo(a) pyrène, suivie d'applications répétées de BCME, entraîne une diminution du temps de latence d'apparition des tumeurs bénignes et malignes, sans en changer la nature et la fréquence.

Parmi les sujets atteints de cancer pulmonaire, et ayant été exposés au BCME, la proportion de fumeurs n'est pas sensiblement différente de celle de groupes témoin de population.

D. — Conclusion.

Bien que le mode d'action du BCME soit encore assez mystérieux, il est probable qu'il agisse, comme les autres agents alkylants, en altérant les molécules (protéines et acides nucléiques) et les mécanismes enzymatiques, indispensables à une activité cellulaire normale (métabolisme et multiplication) : point de départ du mécanisme encore ignoré de la cancérisation.

Peut-être aussi, étant très irritant pour le tractus respiratoire (voir cas d'intoxication aiguë), doit-on envisager une éventuelle action cancérogène aspécifique, due à cette propriété ?

Quant au rôle de facteurs associés, il semble négligeable.

VI - PREVENTION

A. — Mesures techniques.

1) Prévention collective :

Toutes les opérations où entre en jeu le BCME, qu'on l'utilise lui-même à dessein, ou qu'il se forme secondairement de manière indésirable (*) durant les réactions d'application industrielle, devraient se faire en vase clos, avec de plus un dispositif d'aspiration à la source d'éventuelles vapeurs, si possible dans un local ouvert sur 3 côtés et convenablement ventilé.

Des mesures de concentration du BCME dans l'atmosphère des ateliers devraient être pratiquées régulièrement pour s'assurer de l'efficacité des dispositions précédentes, qui doivent permettre d'obtenir des taux très bas (quasi nuls) de BCME.

Méthode de mesure (4) (17) :

Une méthode consiste à utiliser dans un premier temps, un absorbant enrichisseur, le chromosorb 101, pour concentrer les composés organiques contenus dans l'air prélevé, pour permettre ensuite une analyse par spectrométrie gazeuse chromatographique de masse. Cette méthode est très spécifique pour le BCME, et très sensible ; on peut, en effet, mesurer dans l'air des concentrations de l'ordre du ppb.

Une tendance de prévention actuelle consiste, là où c'est possible, à substituer au BCME, le CMME, qui n'est pas dépourvu de toxicité et pas toujours pur ; car il contient souvent une faible proportion de BCME (cf. supra).

(*) A ce sujet, on a montré (10) que la quanité de BCME pouvant se former spontanément dans une atmosphère humide, où se trouveraient présents en même temps des vapeurs d'acide chlorydrique et de formaldéhyde, était nulle pour une limite de détection de 0,1 ppb et des concentrations de 100 ppm pour chacun des deux substrats.

2) Prévention individuelle :

On peut employer la cagoule alimentée en air pur surpressé. Elle a de gros inconvénients : formation de buée, inconfort, dépendance d'un tuyau. Evidemment, elle n'exclut pas l'application des mesures collectives, dont la totale efficacité devrait permettre de l'éviter. Elle est particulièrement indiquée en cas d'opérations sortant de la routine (nettoyage, entretien, etc.) et d'incidents ou accidents.

Le port de vêtements spéciaux étanches et de gants doit être obligatoire. Les mesures d'hygiène générale doivent être bien suivies, en particulier douche quotidienne et changement total de linge et de vêtements chaque jour après le travail.

B. — Prévention médicale.

1) Il pourrait sembler logique (mais difficilement réalisable) de ne pas accepter les fumeurs aux postes exposés ; on peut, en effet, penser que l'association tabagisme-BCME majore le risque de cancer bronchique, bien que l'on n'en ait aucune preuve.

De même, tous les sujets atteints d'une affection respiratoire chronique, quelle qu'elle soit (asthme, emphysème, bronchite chronique, etc.) pourrait être écartés de ces postes.

2) Mieux, des mesures particulières de surveillance peuvent être instituées :

— recherche des signes fonctionnels respiratoires, par interrogatoires ou questionnaires ;

— de fréquents examens radiographiques thoraciques, tous les 6 mois, par exemple ;

— des examens cytologiques périodiques des crachats, à la recherche de cellules néoplasiques, toutes mesures propres à permettre de soupçonner précocement une atteinte pulmonaire.

Cette surveillance devra être poursuivie même après cessation de l'exposition au risque, même après que le sujet ait quitté l'entreprise, pendant longtemps, au moins 15 ans, temps maximum de latence enregistré entre la première exposition et le diagnostic du cancer, ou mieux à vie.

Il est aussi important, suivant en cela les recommandations du Bureau International du Travail (1974), que les travailleurs soient informés des risques encourus et des méthodes de prévention (en particulier pour qu'ils comprennent la nécessité d'être astreint à une surveillance médicale très prolongée, de manière à les motiver sans les alarmer inutilement).

3) On pourrait être tenté de ne pas faire travailler les ouvriers plus de 2 ou 3 ans aux postes exposés, en effet l'expérience montre que pratiquement aucun cancer n'a été signalé pour une durée d'exposition inférieure à 3 ans ; mais l'intensité aussi bien que la durée de l'exposition n'importe-t-elle pas ? Notre expérience n'est-elle pas insuffisante ? d'autant plus qu'une telle relève périodique ne doit pas être aisée à réaliser en pratique, et risque d'être mal comprise et mal accueillie psychologiquement.

C. — Conclusion.

Si l'on ne peut éviter d'utiliser ce produit, l'essentiel nous semble être de prendre toutes les mesures de prévention technique nécessaires, pour que la concentration en BCME dans les atmosphères de travail soit la plus faible possible, proche du zéro idéal, car cette substance est très dangereuse même à des concentrations très basses (1 ppm ?, 0,1 ppm ?). D'ailleurs, le

Deuxième Symposium International sur les Limites Tolérables (Paris 1963) a mis en évidence, pour les substances dont l'effet principal est une action cancérogène, l'impossibilité, dans l'état actuel de nos connaissances, de fixer des limites tolérables ; en effet, il ne semble pas exister de seuil cancérogène.

Donc, quelles que soient les mesures techniques prises, le risque subsiste, et une surveillance médicale particulière et prolongée est indispensable.

Les U.S.A. sont le premier pays du monde, où les pouvoirs publics se soient préoccupés des dangers du BCME ; en effet, le BCME fut introduit en 1973, avec 13 autres produits chimiques, sur la liste du Registre fédéral (U.S. federal Register, U.S. Government), ainsi le BCME est soumis à un standard temporaire d'urgence (Emergency temporary standard) concernant certains cancérogènes, par ordre du ministère de la Santé du 26 avril 1973 (21).

VIII. - CONCLUSION

L'industrie chimique fait un usage fréquent et multiple du BCME, substance faisant partie du groupe des agents alkylants qui sont pour la plupart de puissants carcinogènes ; il était donc important de déterminer quel était son pouvoir cancérogène. Les données de l'expérimentation animale sont formelles, le BCME est un redoutable agent cancérogène, aussi bien en applications cutanées répétées, qu'en injections sous-cutanées et en inhalation chronique chez la souris et/ou le rat (études effectuées de 1968 à 1971).

Dès lors, il s'agissait de découvrir quels néfastes effets, il pouvait avoir eu sur l'homme. Chez les travailleurs de l'industrie chimique, 19 cas de cancer pulmonaire, sans aucun doute imputables à l'inhalation chronique de vapeurs de BCME, ont été recensés dans le monde et publiés en 1972 et 1973, 14 autres cas imputables à l'exposition au CMME et au BCME, en de moindre proportion (1 à 7 % de BCME par rapport au CMME) ont été enregistrés et publiés à la même époque. L'origine professionnelle de ces cancers est indiscutable, comme le prouve aisément la comparaison avec des groupes témoins de population. Il faut donc que, partout où cette substance est utilisée, des mesures de prévention appropriées (surtout manipulation en vase clos) soient strictement appliquées, que des enquêtes épidèmiologiques et une surveillance spéciale et **prolongée** du personnel soient effectuées pour évaluer l'incidence de ce facteur professionnel dans la genèse des cancers pulmonaires. Mais la meilleure prévention consiste à substituer au BCME d'autres produits non toxiques, là où cela est techniquement réalisable.

On doit songer à son entrée à venir éventuelle dans la liste des tableaux officiels des maladies professionnelles indemnisables, en vue d'une juste réparation de cette affection. Il conviendra en cela de prendre en considération que la durée d'exposition au toxique « nécessaire » peut être brève (un an seulement parfois), que la période de latence entre la première exposition et le diagnostic du cancer peut être longue (jusqu'à 16 ans), que les concentrations dangereuses sont très basses.

BIBLIOGRAPHIE

24 références

(1) Abrams I.M., Beneza L.
Ion-exchange polymers. (Les polymères échangeurs d'ions).
In : Mark H.F., ed., Encyclopedia of polymer Science and Technology, 1967, **7,** pp. 692 (en anglais).

(2) Bardos T.J., Datta Gupta N., Hebborn P., Triggle D.J.
A study of comparative chemical and biological activities of alkylating agents. (Etude comparative des activités chimiques et biologiques des agents alkylants).
J. Med. Chem., 1965, **8,** pp. 167-174 (en anglais).

(3) Bettink J.G.H.D.
Een verraderlijke stof : bis(chloormethyl) ether. (Un produit dangereux : le bis(chlorométhyl) éther).
Tijdschrift voor social geneeskunde, 1973, **51,** n° 17, pp. 596-597 (en néerlandais).

(4) Collier L.
Determination of bis(chloromethyl) ether at the ppb level in air samples by high resolution mass spectroscopy. (Dosage du bis(chlorométhyl) éther à des concentrations de l'ordre du ppb, dans l'air par spectroscopie de masse à haute résolution).
Environm. Sci. Technol., 1972, **6,** p. 930 (en anglais).

(5) Desoile H.
Les cancers professionnels.
In : Précis de Méd. Trav., 1975, Paris, Masson.

(6) Gargus J.M., Reese W.H., Rutter A.A.
Induction of lung adenomas in newborn mice by bis(chloromethyl) ether. (Adénomes pulmonaires provoqués par le BCME chez la souris nouvelle-née).
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1969, **15,** p. 92 (en anglais).

(7) Figuerda W.G., Raszkowski R., Weiss W.
Cancer pulmonaire chez les travailleurs manipulant le chlorométhyl éther.
New Engl. J. Med., 1973, **288,** n° 21, pp. 1036-1097 (en anglais).

(8) Fishbein G.W.
Quatre cas mortels de cancer pulmonaire dus au bis(chlorométhyl) éther.
Occupationnal Health and safety letter, 1972, **2,** n° 6 (en anglais).

(9) International Agency for Research on Cancer.
Bis(chloromethyl) ether.
In : IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. **4** : Some aromatic amines, hydrazine, and related substances, N-nitros compounds and miscellameous alkylating agents.
Lyon, IARC, 1974, **4,** pp. 231-238 (en anglais).

(10) Kallos G.J., Solomon R.A.
Investigations of the formation of bis-chloromethyl ether in simulated hydrogen chloride-formaldehyde atmospheric environments. (Recherches sur la formation de BCME dans des atmosphères simulées contenant de l'acide chlorhydrique et du formaldéhyde).
Amer. Industr. Hyg. Ass. J., 1973, **34,** n° 11, pp. 469-473 (en anglais).

(11) Laskin S. et coll.
Tumors of the respiratory tract induced by inhalation of bis-chloromethyl ether. (Tumeurs du tractus respiratoire provoquées par l'inhalation de BCME).
Arch. Environm. Hlth, 1971, **23,** n° 2, pp. 135-136 (en anglais).

(12) Leong B.K.J., Macfarland H.N., Reese W.H.
Induction of lung adenomas by chronic inhalation of bis(chloromethyl) ether. (Adénomes pulmonaires induits par l'inhalation chronique de BCME).
Arch. Environm. Hlth, 1971, **22,** n° 6, pp. 663-666 (en anglais).

(13) Manuila A., Manuila L., Nicole M., Lambert H.
Dictionnaire français de médecine et de biologie, 1970, Paris, Masson.

(14) Price C.C.
Fundamental mechanisms of alkylation. In comparative chemical and biological effects of alkylating agents. (Mécanismes fondamentaux de l'alkylation. Etude comparative des effets chimiques et biologiques des agents alkylants).
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1958, **68,** pp. 663-681 (en anglais).

(15) Rosenkranz H.S.
Formaldehyde as a possible carcinogen. (Possible action cancérogène du formaldéhyde).
Bull. Environm. Contamin. Toxicol., 1972, **8,** n° 4, pp. 242-244 (en anglais).

(16) Sakabe H.
Lung cancer due to exposure to bis(chloromethyl) ether. (Cancer du poumon dû à l'exposition au BCME).
Industr. Hlth, 1973, **11,** n° 3, pp. 145-148 (en anglais).

(17) Schadoff L.A., Kallos G.J., Woods J.S.
Analysis for bis(chloromethyl) ether in air. (Dosage du BCME dans l'air).
Tiré du J. Anal. Chem. (sans date) (en anglais).

(18) Shimkin M.B., Weisburger J.H., Weisburger E.K. et coll.
Bioassay of 29 alkylating chemicals by the pulmonary tumor response in strain A mice. (Expérimentation de 29 agents alkylants par l'induction de tumeurs pulmonaires chez la souris).
J. Nat. Cancer Inst., 1966, **36,** pp. 915-935 (en anglais).

(19) Summers L.
The alpha-haloalkyl ethers. (Les éthers alpha halogènés alkylants).
Chem. Rev., 1955, **55,** pp. 301-353 (en anglais).

(20) Thiess A.M., Hey W., Zeller H.
Zur Toxikologie von Dichlordimethyläther. Verdacht auf kanzerogene Wirkung auch beim Menschen. (Au sujet de la toxicologie du BCME, et de son pouvoir cancérogène chez l'homme).
Zbl. Arbeitsmed., 1973, **23,** n° 4, pp. 97-102 (en allemand).

(21) US Government Occupationnal safety and health Standards.
US Federal Register, 1973, **38,** n° 85, p. 10929 (en anglais).

(22) Van Duuren B.L. et coll.
Alpha-haloethers : a new type of alkylating carcinogen. (Les éthers alpha-halogènés : un nouveau type d'agent alkylant cancérogène).
Arch. Environm. Hlth, 1968, **16,** n° 4, pp. 472-476 (en anglais).

(23) Van Duuren B.L., Sivak A., Goldschmidt B., Katz C., Melchione S.
Pouvoir cancérogène des éthers halogènés.
J. Nat. Cancer Inst., 1969, **43,** n° 2, pp. 481-486 (en anglais).

(24) Van Duuren B.L., Katz C., Goldschmidt M., Frenkel K., Sivak A.
Carcinogenicity of haloethers. Structure-activity relationships of analogs of bis(chloromethyl) ether. Pouvoir cancérogène des éthers halogènés. Relations structure-activité des analogues du BCME).
J. Nat. Cancer Instr., 1972, **48,** pp. 1431-1439 (en anglais).

TABLE DES MATIERES

Pages

I. — INTRODUCTION. 7

II. — LE BIS(CHLOROMETHYL)ETHER (BCME). PRESENTATION. 8 à 9

1) Historique.
2) Propriétés physiques.
3) Préparation.
4) Propriétés chimiques.
5) Utilisations industrielles.

III. — EXPERIMENTATION ANIMALE. 10 à 13

A. — Toxicité aiguë.

a) DL 50.
b) Inhalation d'une atmosphère saturée.
c) Applications cutanées.
d) Conclusion.

B. — Toxicité au long cours.

a) Applications cutanées répétées chez la souris.
b) Injections sous-cutanées chez le rat.
c) Injection sous-cutanée chez la souris nouvelle-née.
d) Inhalation répétée de vapeurs de BCME.
e) Conclusion.

Addendum.

Pages

IV. — LE BCME EN PATHOLOGIE HUMAINE. 14 à 24

A. — Toxicité aiguë.
1) Historique.
2) Un accident mortel.
3) Atteintes oculaires.

B. — BCME et cancer pulmonaire.
1) Introduction.
2) Première publication.
3) En 1973 : 3 publications.
4) Conclusion.

V. — HYPOTHESES PATHOGENIQUES. 25 à 30

A. — Les agents alkylants.
1) Définitions.
2) Mécanisme d'action.

B. — Cas du BCME.

C. — Rôle de facteurs associés.
1) Le formaldéhyde.
2) Le tabac.

D. — Conclusion.

VI. — PREVENTION. 31 à 33

A. — Mesures techniques.
1) Prévention collective.
2) Prévention individuelle.

B. — Prévention médicale.
1) Mesures d'exclusion.
2) Surveillance.
3) Relèves.

C. — Conclusion.

VII. — CONCLUSION. 34

BIBLIOGRAPHIE. I à III